

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT
WELTORGANISATION FÜR GEI
Internationales E
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTL.
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



WO 9606836A2

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : C07D 251/46, A61K 33/34	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/06836 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 7. März 1996 (07.03.96)
--	----	--

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/03427

(22) Internationales Anmeldedatum: 31. August 1995 (31.08.95)

(30) Prioritätsdaten:
P 44 31 176.1 1. September 1994 (01.09.94) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MEDICO PHARMA VERTRIEBS GMBH [DE/DE]; Freihorstfeld 58, D-30559 Hannover (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SARZEA, Sorin [DE/DE]; Markgrafstrasse 7, D-31319 Sehnde (DE).

(74) Anwalt: VOSSIUS & PARTNER; Postfach 86 07 67, D-81634 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO Patent (KE, MW, SD, SZ, UG).

Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: CHELATE COMPLEXES AND DRUGS CONTAINING THE LATTER

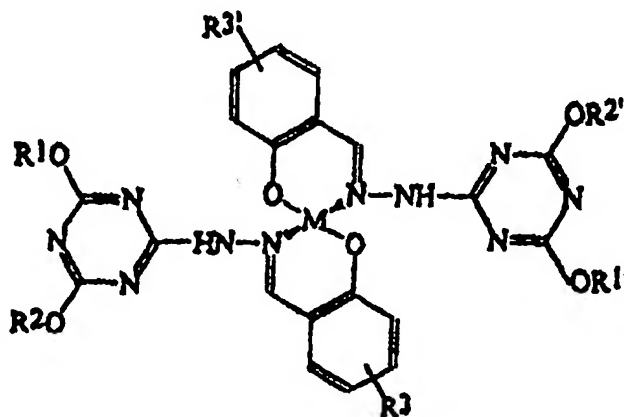
(54) Bezeichnung: CHELATKOMPLEXE UND DIESE ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL

(57) Abstract

The invention concerns chelate complexes of Formula (I) with bivalent elements which can be used as oxygen radical interceptors in the body and as oligo element modulators in drugs.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Chelatkomplexe der Formel (I) mit zweiwertigen Elementen, welche als Abfänger von Sauerstoffradikalen im Körper und als Oligoelement-Modulatoren in Arzneimitteln eingesetzt werden können.



(I)

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Chelatkomplexe und diese enthaltende Arzneimittel

Die Erfindung betrifft Chelatkomplexe mit zweiwertigen Elementen, welche als Abfänger von Sauerstoffradikalen im Körper und als Oligoelement-Modulatoren in Arzneimitteln eingesetzt werden können.

Reaktive Sauerstoffspezies im menschlichen oder tierischen Körper wirken oft toxisch und führen zu einer ganzen Reihe von Krankheitsbildern.

Entzündungen sind z. B. eine dynamische und komplexe Antwort des Gewebes auf eine Aggression von außen. Im Entzündungsprozess sind an mehreren Stellen Peroxide von Bedeutung. Diese Peroxide reagieren z.B. leicht mit Zellmembranen und mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Entzündungshemmende Arzneimittel wie Indometacin, Phenylbutazon, Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen (J. Oyanagyi, Biochem. Pharmacol. 27 (1978), 531), aber auch Vitamin C und Vitamin E sind dafür

bekannt, mit Sauerstoffradikalen zu reagieren und deren Konzentration niedrig zu halten.

Das Vorhandensein von freien Sauerstoffradikalen spielt bei der Entstehung von Multipler Sklerose ebenso eine Rolle. Zudem zeigen Patienten mit Multipler Sklerose oft einen erniedrigten Kupfergehalt im Serum (E. Kapaki, J. Segditsa, C. Papagiorgiou, Acta Neurol. Scand. 79 (1989), 373).

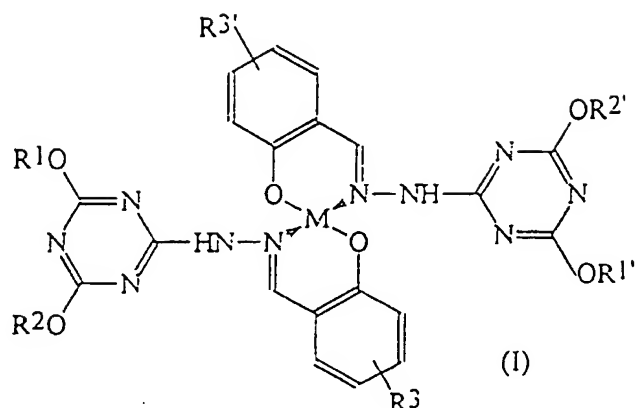
Auch die Tatsache, daß die Anfangsphase von Virusinfektionen durch freie Sauerstoffradikale stimuliert wird, ist heutzutage allgemein anerkannt (E. Peterhans, Biochem. Biophys. Res. Comm. 91 (1979), 383).

In vielen physiologischen Vorgängen, u.a. im Zusammenhang mit den vorstehend genannten Krankheitsbildern, spielen Spurenelemente, z.B. Zink, eine wichtige Rolle. Änderungen der Spurenelement-Konzentrationen (Oligoelement-Modulationen) können in der Behandlung sehr nützlich sein, auch wenn der genaue Wirkungsmechanismus der Oligoelement-Modulation noch nicht vollständig geklärt ist.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist somit, Verbindungen bereitzustellen, die in wirksamer Weise freie Sauerstoffradikale abfangen können und als Arzneimittel gegen durch Sauerstoffradikale induzierte Krankheitszustände eingesetzt werden können und auch Oligoelement-Modulatoren wirken.

Diese Aufgabe wurde durch den überraschenden Befund gelöst, daß bestimmte Chelatkomplexe ausgezeichnete Wirkung sowohl als Sauerstoffabfänger als auch die Konzentrationen von Spurenelementen im Körper ändern können.

Diese Chelatkomplexe werden durch die allgemeine Formel (I) beschrieben,



in der

M ein zweiwertiges Element bedeutet,

R^1 , $R^{1'}$, R^2 und $R^{2'}$ unabhängig voneinander jeweils einen C_{1-4} -Alkylrest darstellen und

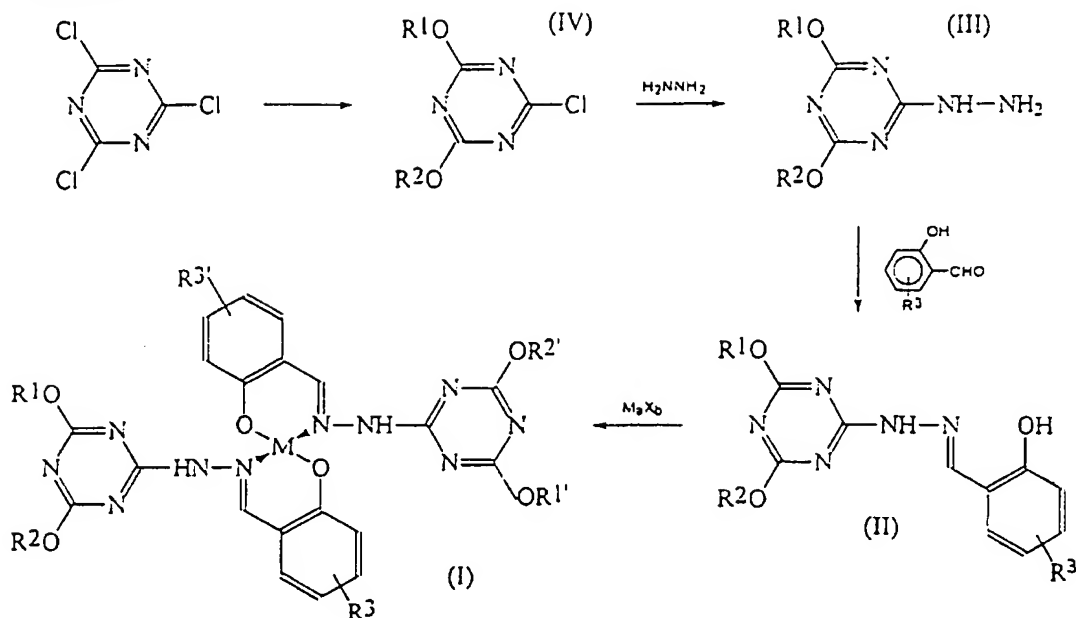
R^3 und $R^{3'}$ unabhängig voneinander ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine NO_2 -Gruppe oder einen C_{1-4} -Alkylrest darstellen.

Vorzugsweise ist M eines der Elemente Cu, Cd, Zn, Mn oder Se, besonders bevorzugt Cu. Als Vertreter der Reste R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^3 und $R^{3'}$ wird eine Methylgruppe bevorzugt.

Mit dem Begriff Halogenatom ist ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom gemeint. Vertreter des C_{1-4} -Restes sind die Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl, n-Butyl-, i-Butyl- und t-Butylgruppe.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können gemäß folgendem Schema hergestellt werden:

Schema 1



Cyanurchlorid wird durch eine nucleophile Substitution mit einem Alkoholat, z. B. durch Natriummethoxid in Methanol bei 40°C über einen Zeitraum von 6 Stunden für R¹ = R² = Me, oder nacheinander mit zwei unterschiedlichen Alkoholaten, falls R¹ und R² verschieden sind, in das 2,4-Di-C₁₋₄-alkoxy-6-chlor-1,3,5-triazin (IV) übergeführt. Die erhaltene Verbindung wird durch eine weitere nucleophile Substitution mit Hydrazin-hydrat zum 2,4-Di-C₁₋₄-alkoxy-6-hydrazino-1,3,5-triazin (III) umgesetzt. Das Verhältnis zur eingesetzten Verbindung (IV) zu Hydrazin-hydrat beträgt vorzugsweise 1:6, wobei auch ein höherer Überschuß an Hydrazin-hydrat möglich ist. Alkohole wie n-Butanol sind geeignete Lösungsmittel. Die Reaktion kann jedoch auch ohne Lösungsmittel bei Temperaturen bis zu 150°C durchgeführt werden. Nachdem die Verbindung (III) gegebenenfalls gereinigt und/oder umkristallisiert wurde, wird sie mit einem entsprechend substituierten 2-Hydroxy-benzaldehyd einer Kondensations-Reaktion unterworfen. Die Reaktion wird vorzugsweise in einem 1:1-Gemisch von Methanol/Wasser (V/V) in Gegenwart einer Säure bei einem pH-Wert von 3,5 bis 4,0

durchgeführt. Dabei fällt die Verbindung (II) aus, kann abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert werden.

Die erfindungsgemäße Komplexverbindung (I) wird dadurch erhalten, daß Verbindung (II) mit einem geeigneten Salz M_aX_b umgesetzt wird, wobei X ein Anion bedeutet a und b so gewählt werden, daß die Ladungen des Kations des zweiwertigen Elements M und des Anions ausgeglichen sind. Bevorzugte Salze sind Chloride oder Acetate, z. B. $CuCl_2$, $CdCl_2$ oder $Cu(OAc)_2$. In einer bevorzugten Ausführungsform sind beide Chelatliganden gleich, d.h. $R^1 = R^{1'}$, $R^2 = R^{2'}$ und $R^3 = R^{3'}$. Es ist jedoch auch möglich, durch den Einsatz von zwei unterschiedlich substituierten Liganden einen gemischten Chelatkomplex zu erhalten. Im allgemeinen wird die Reaktion so durchgeführt, daß Verbindung (II) in wäßrigem Natriumhydroxid aufgelöst wird und dann der pH-Wert der Lösung mit einer Säure auf 7,0 eingestellt wird. Zu dieser Lösung wird dann eine Lösung des gewünschten Salzes des Elements M in einem Molverhältnis Triazinderivat/M von 2:1 zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird etwa 2 Stunden lang auf 60°C erhitzt, wobei der pH-Wert am Ende der Reaktion auf 4,0 bis 5,0 fällt. Der ausgefallene Feststoff wird filtriert und mit Wasser gewaschen. Die Schmelzpunkte der erhaltenen Produkte (I) liegen im allgemeinen über 300°C. Die Kupfergehalte der bevorzugten Kupferchelatkomplexe liegen zwischen 8,6 bis 10,5%.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (II) wie in Schema 1 gezeigt, wobei R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander einen C_{1-4} -Alkylrest darstellen und R^2 ein Wasserstoff- oder Halogenatom, einer Nitro-Gruppe oder ein C_{1-4} -Alkylrest ist.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen (I) soll durch die nachfolgenden Beispiele veranschaulicht werden.

Beispiel 1: Herstellung von 2,4-Dimethoxy-6-hydrazino-1,3,5-triazin

Eine Lösung von 1,755 g (0,1 Mol) 2,4-Dimethoxy-6-chlor-1,3,5-triazin in 100 ml Wasser und 2 g (0,04 Mol, 1,95 ml) Hydrazin-hydrat wird in einer kalometrischen Bombe 3 Stunden lang auf 140°C erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgefäßes wird der gebildete Niederschlag abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert, wobei man 0,87 g (Ausbeute 51%) 6-Hydrazino-2,4-dimethoxy-1,3,5-triazin enthält.

Beispiel 2: Herstellung von 6-Salicyl-hydrazino-2,4-dimethoxy-1,3,5-triazin

Zu einer Lösung von 85,5 g (0,5 Mol) 6-Hydrazino-2,4-dimethoxy-1,3,5-triazin in 2 l Wasser werden 91,5 g (0,75 Mol, 79 ml) Salicylaldehyd in 500 ml Ethanol gegeben. Das Gemisch wird 3 Stunden lang zum Sieden erhitzt, abgekühlt und der erhaltene Niederschlag filtriert. Es werden 137,5 g (Ausbeute 87%) 6-Salicyl-hydrazino-2,4-dimethoxy-1,3,5-triazin erhalten.

Beispiel 3: Herstellung von Bis(6-salicyl-hydrazino-2,4-dimethoxy-1,3,5-triazino)-Kupfer(II), Verbindung (Ia)

2,75 g (0,01 Mol) 6-Salicyl-hydrazino-2,4-dimethoxy-1,3,5-triazin aus Beispiel 2 werden in 200 ml Wasser suspendiert und so lange mit 40%-igem Natriumhydroxid behandelt, bis alles gelöst ist. Das Gemisch wird auf 60°C erhitzt und dann 0,68 g Kupfer(II)-chlorid in Form einer Lösung zugegeben. Die Temperatur wird auf 60°C über 3 Stunden gehalten. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert und nacheinander mit Ethanol, Wasser und wieder Ethanol gewaschen. Es entstehen 2,69 g der Titelverbindung (Ausbeute 88%).

Beispiel 4: Herstellung von 6-(4-Methyl-salicyl-hydrazino)-2,4-dimethoxy-1,3,5-triazin

Zu einer Lösung von 85,5 g (0,5 Mol) 6-Hydrazino-2,4-dimethoxy-1,3,5-triazin in 2 l Wasser werden 68 g (0,5 Mol) 4-Methyl-salicylaldehyd in 500 ml Ethanol gegeben. Das Gemisch wird 3 Stunden lang zum Sieden erhitzt, abgekühlt und der Niederschlag abfiltriert. Es werden 123 g (Ausbeute 85%) 6-(4-Methyl-salicyl-hydrazino)-2,4-dimethoxy-1,3,5-triazin erhalten.

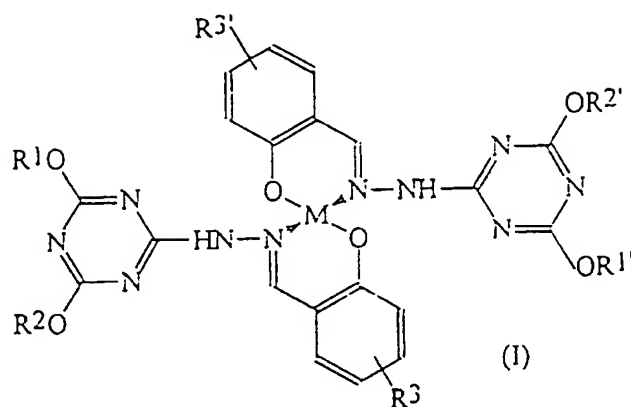
Beispiel 5: Herstellung von Bis(6-(4-Methylsalicyl-hydrazino)-2,4-dimethoxy-1,3,5-triazino)-Kupfer(II), Verbindung (Ib)

2,89 g (0,01 Mol) 6-(4-Methyl-salicyl-hydrazino)-2,4-dimethoxy-1,3,5-triazin werden in 200 ml Wasser suspendiert und bis zur vollständigen Auflösung mit 40%-igem wäßrigem Natriumhydroxid behandelt. Das Gemisch wird auf 60°C erwärmt und dann 0,68 g Kupfer(II)-chlorid in Form einer 1n Lösung zugesetzt. Die Temperatur wird 3 Stunden lang auf 60°C gehalten. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert und nacheinander mit Ethanol, Wasser und wieder Etahnol gewaschen. Man erhält 2,88 g (Ausbeute 90%) der Titelverbindung.

Vorläufige Versuche zeigen eine ausgezeichnete Wirksamkeit gegen virale Erkrankungen (HIV, Herpes), bei der Behandlung von Entzündungen, Autoimmunkrankheiten (Multiple Sklerose, Guillaume-Barré-Syndrom), als Immunmodulator (bei grippalen oder paragrippalen Infekten), bei neurodegenerativen Erkrankungen und als antineoplastisches Mittel.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verbindung der allgemeinen Formel (I)



in der

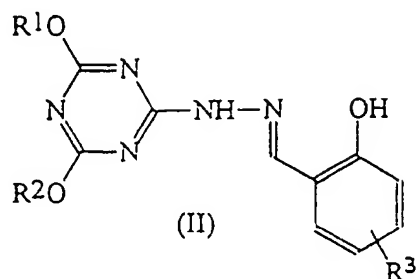
M ein zweiwertiges Element bedeutet,

R^1 , $R^{1'}$, R^2 und $R^{2'}$ unabhängig voneinander jeweils einen C_{1-4} -Alkylrest darstellen und

R^3 und $R^{3'}$ unabhängig voneinander ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine NO_2 -Gruppe oder einen C_{1-4} -Alkylrest darstellen.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei M das Element Cu, Cd, Zn, Mn oder Se bedeutet.
3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, wobei R^1 , $R^{1'}$, R^2 und $R^{2'}$ jeweils eine Methylgruppe ist.
4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R^3 und $R^{3'}$ jeweils eine Methylgruppe ist.
5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert,

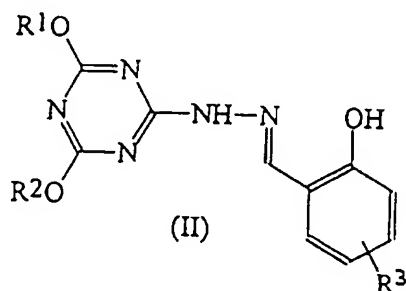
dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



in der R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^3 und $R^{3'}$ wie in Anspruch 1 definiert sind mit einem Salz des zweiwertigen Elements M umgesetzt wird.

6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 4.
7. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung von viralen, vorzugsweise retroviralen Erkrankungen.
8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei die virale Infektion eine HIV- oder Herpesinfektion ist.
9. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung von Entzündungen.
10. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Entzündung Polyradiculonevritis ist.
11. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten.

12. Verwendung nach Anspruch 10, wobei die Autoimmunkrankheit Multiple Sklerose oder das Guillaume-Barré-Syndrom ist.
13. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 4 als Immunmodulator.
14. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen.
15. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 4 als antineoplastisches Mittel.
16. Verbindung der allgemeinen Formel (II)



in der

R₁ und R₂ jeweils unabhängig voneinander einen C₁₋₄-Alkylrest darstellen und

R₂ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Nitro-Gruppe oder ein C₁₋₄-Alkylrest ist.